

Universitätsspital Zürich  
Klinik für Geburtshilfe  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

---

Arbeit unter Leitung von Dr. med. R. Spiegel

# **Indikation und Outcome der Pränataldiagnostik an Chorionbiopsien der Jahre 2003 - 2008**

**INAUGURAL-DISSERTATION**  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

vorgelegt von  
Laura Emilia Maria Eggenschwiler  
von Matzendorf SO

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Zimmermann  
Zürich 2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
1.1 Hintergrund	4
1.2 Methodik	4
1.3 Resultate	4
1.4 Diskussion	4
<b>2. Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemein	
2.2 Ziele der Pränataldiagnostik	6
2.2.1 Monogene Krankheiten	
2.2.2 Chromosomenstörungen	
2.3 Aktuelle Routineverfahren in der Pränataldiagnostik	10
2.3.1 Nicht-invasive Verfahren	
2.3.1.1 Kombinierte Nicht-invasive Verfahren	
2.3.2 Invasive Verfahren	
2.3.3 Invasive versus nicht-invasive pränataldiagnostik	
2.3.4 Vor- und Nachteile der Amniocentese und der CVS	
2.4 Aktuelle Einschätzung invasiver Verfahren speziell Chorionbiopsie versus nicht-invasiver Verfahren (US/1TT)	14
2.4.1 Aktuelle Stellung und Problematik der Pränataldiagnostik	
2.4.2 Limiten der zytogenetischen Pränataldiagnostik	
2.5 Neuere Verfahren und Möglichkeiten in der nicht-invasiven Pränataldiagnostik (NIPT)	16
2.6 Ziel der Arbeit	17
2.6.1 Indikationen pränataler Diagnostik im Hinblick auf ihren prädiktiven Wert sowie die Ergebnissicherheit einer CVS mit den folgenden Laboruntersuchungen	
2.6.2 Outcome	
<b>3. Methodik</b>	<b>19</b>
3.1 Biopsie	19
3.2 Chromosomenuntersuchung (Zytogenetik)	19
3.3 Nachkontrolle (Outcome)	19

<b>4. Resultate</b>	<b>20</b>
4.1 Anzahl	20
4.2 Outcome Labor	20
4.2.1 Ergebnissicherheit	
4.2.2 Ergebnisse	
4.3 Indikationen	22
4.3.1 Art und Entwicklung der Indikationen	
4.3.2 Prädiktiver Wert der Indikationen bezüglich der Ergebnisse der Chromosomenuntersuchungen	
4.4 Outcome der Schwangerschaften nach einer CVS	25
<b>5. Diskussion</b>	<b>27</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>28</b>
<b>7. Verdankungen</b>	<b>30</b>
<b>8. Curriculum Vitae</b>	<b>31</b>

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1 Hintergrund**

Die Chorionbiopsie (CVS) genießt in der pränatalen Diagnostik einen hohen Stellenwert. Das Risiko eines Abortes durch eine CVS wird in der Literatur mit 1 % angegeben und ist verhältnismässig hoch. Das Ziel dieser Arbeit ist I) die Ermittlung des Risikos eines CVS induzierten Abortes, II) die Berechnung des positiven prädiktiven Wertes (PPV) der CVS für pathologische zytogenetische Befunde und III) der Vergleich verschiedener Indikationen, welche zur Durchführung eines CVS führen. Die Messungen fanden an einem für diesen Eingriff spezialisierten Zentrum statt.

## **1.2 Methodik**

Retrospektiv werden pränatale Resultate von 6028 CVS (zwischen Januar 2003 und Dezember 2008) analysiert. Die CVS erfolgten alle durch den gleichen, auf diesem Eingriff spezialisierten Arzt (Dr. med. G. Savoldelli, Wollishofen, Zürich). Die Analysen der Biopsien wurden in einem humangenetischen Labor (Genetica AG, Zürich) durchgeführt. Der PPV und somit die Ergebnissicherheit der CVS wurde berechnet. Zusätzlich wurde der Verlauf der Schwangerschaften nach einer CVS bis zur Geburt des Kindes kontrolliert. Komplikationen wurden mit einem standardisierten Fragebogen, der selbstständig von den Gynäkologen ausgefüllt wurde, dokumentiert. Verschiedene Indikationen, welche zu einer CVS führten, wurden bezüglich ihrer Aufdeckungsquote von chromosomalen Aberrationen verglichen.

## **1.3 Resultate**

In 100% der Kurzzeitkulturen (n = 6028) und in 99.70% der Langzeitkulturen (n = 4436) konnte ein zytogenetisches Resultat ermittelt werden. Der PPV für eine chromosomale Abnormalität liegt bei 99.74%. Von den gesamthaft 6028 durchgeführten CVS zeigten 6.39% sowohl in der Kurz- als auch in der Langzeitkultur einen abnormen zytogenetischen Befund. 4.68% der pathologischen Resultate wurden als klinisch relevant eingestuft. Bei 2.33% konnte ein auf die Plazenta limitiertes Mosaik (CPM) detektiert werden. Die beste Indikation für eine CVS wurde mit der Ultraschall Untersuchung gestellt (Aufdeckungsquote für eine chromosomale Abnormalität von 31.39%). Von den 6028 Schwangerschaften konnten 49.20% (entspricht 2966 Patientinnen) nach der CVS weiterverfolgt werden. Bei 0.2% des Verlaufskollektivs fand ein Abort innerhalb von 14 Tagen nach der CVS statt. Rund 6.0% der weiterverfolgten Patientinnen mit einer CPM hatten einen Abort.

## **1.4 Diskussion**

Die CVS ist eine sichere Methode in der pränatalen Diagnostik. Die Abortrate ist abhängig

von der Erfahrung des Arztes und kann durch einen hohen Erfahrungswert gesenkt werden. Eine hohe Detektionsrate für Aberrationen sowie die standardisierte Analyse im Labor, welche praktisch immer zu einem Ergebnis führt, untermauern den hohen Stellenwert der CVS in der pränatalen Diagnostik. Da die Sonographie mit 31.39% im Verhältnis zu den anderen Indikationen die beste Aufdeckungsquote für chromosomale Abnormalitäten aufwies, ist zu empfehlen, dass vor einer CVS immer ein Ultraschall Untersuchung durchgeführt wird.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Allgemein**

Die Pränataldiagnostik stellt in der modernen Geburtsmedizin noch einen sehr jungen Teilbereich dar (1). Ihr Ziel ist die Gewinnung von Informationen über den Embryo oder Fetus insbesondere über genetische Erkrankungen und ihre Prädisposition (2). Nachdem über Jahre die konventionelle Chromosomenuntersuchung und die biochemischen Untersuchungsmethoden kombiniert mit der Nackentransparenzmessung die einzigen Möglichkeiten in der Pränataldiagnostik waren, wurde diese durch die Molekulargenetik revolutioniert (3).

Bei 4% aller Neugeborenen kommt eine genetische Krankheit vor. Diese können in drei Gruppen aufgeteilt werden:

1. Chromosomen Aberrationen,
2. Monogenetische Krankheiten
3. Polygenetische / multifaktorielle Krankheiten, die sowohl durch Mutationen in mehreren genetischen Arealen als auch durch exogene Faktoren ausgelöst werden.

Häufige Indikationen für eine Karyotypisierung sind ein erhöhtes mütterliches Alter, ein hohes Risiko in den nicht-invasiven Abklärungen, eine bekannte Translokation, Inversion oder Insertion bei einem Elternteil oder wenn das Paar bereits ein Kind mit einer Chromosomenaberration hat (2). Der häufigste Grund für eine pränatale Diagnostik ist der Ausschluss numerischer Chromosomenanomalien. Mit zunehmendem Wissen über monogenerbliche Störungen steigt die Anzahl der diagnostizierbaren individuell selteneren monogenerblichen Krankheiten an (3).

### **2.2 Ziele der Pränataldiagnostik**

Ziel der pränatalen Diagnostik ist eine möglichst exakte Diagnose des kindlichen Zustandes, um die geburtshilflichen Entscheidungen faktisch abzustützen. Bei einem pathologischen Befund kann eine intrauterine Therapie oder ein Schwangerschaftsabbruch indiziert sein. Zudem erfolgt die Festlegung des perinatalen Managements. Schwangere, die ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenanomalie oder eine andere vorgeburtlich erkennbare genetische Erkrankung tragen, können durch einen unauffälligen Befund beruhigt werden. Zusätzlich kann bei Verdacht auf eine intrauterine Infektion durch den Ausschluss von Erregern im Fruchtwasser oder fetalem Blut ein Schwangerschaftsabbruch auf Verdacht hin vorgebeugt werden (4).

Mit Hilfe von verschiedenen pränataldiagnostischen Methoden (Amniocentese,

Chorionbiopsie, fetale Blutentnahme etc.) kann das Ungeborene sowohl auf monogene als auch auf chromosomale Störungen untersucht werden.

### 2.2.1 Monogene Krankheiten

Das Material für eine pränatale molekulargenetische Untersuchung sind Chorionzotten aus einer Chorionbiopsie oder Zellen im Fruchtwasser aus einer Amniozentese. Die zu analysierenden Genabschnitte werden mit der Polymerase Chain Reaction (PCR) vervielfältigt und die gesuchten Stellen mit geeigneten molekulargenetischen Methoden dargestellt (Sequenzanalyse, Fragmentlängenanalyse etc.).

Wichtige monogene Erbkrankheiten, bei denen eine DNA-Untersuchung prä- und postnatal möglich ist, sind:

- **Angeborene/postnatale Krankheiten:** Cystische Fibrose, fragiles X-Syndrom, spinale Muskelatrophie, Muskeldystrophien (Duchenne), Hämophilien A und B, Thalassämien, Sichelzellanämie, Achondroplasie, Bindegewebskrankheiten, mitochondriale Erkrankungen, diverse Stoffwechselkrankheiten, Immunmangelkrankheiten, Prader-Willi/Angelman Syndrom, Retinoblastom.

- **Im Jugend-/Erwachsenenalter beginnende Krankheiten:** Chorea Huntington, Friedreich-Ataxie, spinocerebelläre Ataxien, Charcot-Marie-Tooth Polyneuropathien, myotone Dystrophie (Steinert), hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC), hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom (BRCA 1-Gen, BRCA 2-Gen), adulte Zystennieren, Retinitis pigmentosa und Alpha-1-Antitrypsin-Defizienz (5).

### 2.2.2 Chromosomenstörungen

Bei rund 20% aller Konzeptionen besteht eine Chromosomenanomalie. Davon wird der grösste Teil spontan abortiert. Rund 60% der Spontanaborte im 1. Trimenon und anschliessend 5% der Spontanaborte weisen eine Chromosomenstörung auf. Von den lebend geborenen Kindern haben circa 0.5% eine Chromosomenaberration. Chromosomenstörungen werden in numerische oder strukturelle Aberrationen eingeteilt. Selten treten sie gemeinsam auf.

**Numerische Chromosomenstörungen:** Unterschiedliche Mechanismen können zu numerischen Chromosomenstörungen führen. Die häufigste und wichtigste Ursache ist die Fehlverteilung der Chromosomen (Non-disjunction) während der Zellteilung. Diese kann sowohl in der Meiose als auch in der Mitose stattfinden. Bleiben zwei homologe Chromosomen in der Meiose zusammen, kommt es zu einer aneuploiden Keimzelle mit 24 bzw. eine mit 22 Chromosomen. Wird diese mit einer normalen Keimzelle befruchtet, entsteht eine trisomie bzw. monosomie Zygote. Auch in der Anaphase der Mitose kann eine

Fehlverteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen zu einer aneuploiden Zellen führen. In somatischen Zellen kann jederzeit eine Non-disjunction stattfinden. Geschieht dies im Blastozystenstadium entstehen neben den normalen auch aneuploide Zelllinien. Man spricht dann von einer Mosaikbildung. Je später Non-disjunction nach der Bildung der Zygote passiert, umso niedriger ist der Anteil der aneuploiden Zelllinie. Überwiegen zahlenmässig die trisomen Zellen, war die Zygote primär trisom angelegt, und die diploiden Zellen durch postmeiotischen Chromosomenverlust entstanden.

Ein weiterer Mechanismus zur Entstehung einer numerischen Chromosomenstörung ist die Polyploidisierung. Dabei wird der ganze Chromosomensatz vervielfacht. Dieser kann dann dreifach (triploid) oder vierfach (tetraploid) vorhanden sein. Da Tetraploidien nicht mit der Entwicklung eines Embryos vereinbar sind, beobachtet man beim Menschen nur Triploidien (69 Chromosomen) (6). Triploidien können durch Doppelbefruchtung einer Eizelle mit zwei Spermien, durch Einbeziehung eines Polkörpers in die Zygote, durch Beteiligung einer diploiden Gamete an der Befruchtung oder durch eine abnormale zygotische bzw. postzygotische Kernteilung entstehen (7).

**Fehlverteilung autosomaler Chromosomen:** Bei autosomalen Chromosomenstörungen kommt es zu schweren Fehlbildungen, die intrauterin meist zum Absterben des Embryos führen. Lebend geborene Kinder haben multiple Fehlbildungen, kraniofasziale Dismorphien sowie schwere geistige und motorischen Entwicklungsstörungen. Bei einem überzähligen Chromosom liegt in der Regel eine freie Trisomie vor. Wenn nur ein Teil eines Chromosoms zusätzlich vorhanden ist, z.B. ausgehend von einer balancierten Translokation bei einem Elternteil, spricht man von einer partiellen Trisomie. Monosomie eines ganzen autosomalen Chromosoms ist beim Menschen letal. Partielle Monosomien können unterschiedliche klinische Merkmale haben, je nach Art und Grösse des fehlenden Chromosomenstücks.

- Down-Syndrom (Trisomie 21): Das Down-Syndrom ist mit einer Häufigkeit von 1 zu 700 der Lebendgeborenen die häufigste Ursache der geistigen Retardierung. Etwa 60% der Zygoten mit Trisomie werden spontan abortiert und mindestens 20% der Kinder tot geboren. Neben der geistigen Retardierung ist das Down-Syndrom klinisch durch ein breites Spektrum von phänotypischen Auffälligkeiten charakterisiert.

Rund 95% der Patienten zeigen eine durchgehend freie Trisomie 21, die durch Non-disjunction in der ersten oder zweiten meiotischen Teilung entsteht. Bei den Fällen mit Non-disjunction in der Oogenese ist das mütterliche Alter deutlich erhöht. Eine Abhängigkeit vom väterlichen Alter kann nicht mit Sicherheit bestätigt werden. Bei etwa 4% der Down-Syndrom-Patienten besteht eine Translokationstrisomie. Diese kann familiär sein oder de novo entstehen und ist nicht vom mütterlichen Alter abhängig. Bei den restlichen findet man



einen Mosaikbefund mit euploiden Zellen.

- Edwards-Syndrom (Trisomie 18): Das Edwards-Syndrom kommt mit einer Häufigkeit von 1 zu 3000 Neugeborenen vor, wobei diese hypotroph sowie 4 von 5 Mädchen sind, vor. 95% der betroffenen Feten werden spontan abortiert..
- Patau-Syndrom (Trisomie 13): Die Häufigkeit eines Patau-Syndroms liegt bei etwa 1 zu 5000 Neugeborenen.
- Polyploidien (Triploidien): Polyploiden sind bei Neugeborenen selten und meistens Mosaik zwischen eu- und triploider Zelllinien. Bei circa 20 % aller Spontanaborte liegt eine Polyploidie vor, wovon etwa 2/3 triploid sind. Zytogenetisch findet man bei etwa 60% einen 69,XXY-Karyotyp und bei 30% einen 69,XXX-Karyotyp, bei den restlichen liegt entweder ein 69,XYY oder ein Mosaik vor. Bei 3/4 aller Fälle ist der zusätzliche Chromosomensatz väterlicher Herkunft (6).

**Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen (Gonosomen):** Gonosomale Chromosomenaberrationen entstehen durch eine gonosomale meiotische bzw. mitotische Non-disjunction. Sie führen im Vergleich zu den autosomalen Chromosomenstörungen nicht zu schwerwiegenden Erkrankungen. Fehlbildungen und schwere geistige Entwicklungsverzögerungen liegen in der Regel nicht vor.

- Ullrich-Turner-Syndrom (XO): Die Häufigkeit des Ullrich-Turner-Syndroms bei den lebend geborenen Mädchen ist etwa 1 zu 2000 - 5000. Wobei 99% der Feten intrauterin (jeder zehnte Spontanabort im ersten Trimenon) absterben. 45,X/46,XX- sowie 45,X/46,XY-Mosaik können vorkommen.
- Triple-X-Syndrom (XXX): Das Triple-X-Syndrom ist die häufigste Chromosomen-aberration beim weiblichen Geschlecht (1:1000). Körperlich sind die Betroffenen in der Regel unauffällig. Mosaik oder Chromosomensätze mit vier oder mehr X-Chromosomen sind möglich. Je höher die Zahl der X-Chromosomen, umso grösser sind die klinischen Auffälligkeiten.
- Klinefelter-Syndrom (XXY): Auf 1000 männliche Neugeborene kommt einer mit dem Klinefelter-Syndrom. Neben der häufigeren reinen Form 47,XXY können auch ein 48,XXXY-Chromosomensatz oder ein Mosaik von 46,XY/47,XXY vorkommen.
- Doppel-Y-Syndrom (XYY): Die Häufigkeit eines XYY-Syndroms bei den männlichen Neugeborenen ist etwa 1 zu 1000. Ein XYY-Karyotyp ist meist rein (6).

## **2.3 Aktuelle Routineverfahren in der Pränataldiagnostik**

### **2.3.1 Nicht-invasive Verfahren**

Mit nicht-invasiven Methoden wie biochemischen Parameter im mütterlichen Blut oder der Sonographie im ersten Trimester kann zusammen mit dem mütterlichen Alter das Risiko für gewisse chromosomale Aneuploidien bestimmt werden. Diese schliessen sie nicht aus, helfen aber, sich für oder gegen eine invasive Abklärung zu entscheiden (2).

#### **- Persönliche Anamnese, Familienanamnese**

Fortgeschrittenes mütterliches Alter, positive Familienanamnese für Erbleiden sowie eine Risikokonstellation der Eltern wie Blutsverwandtschaft oder ethnische Zugehörigkeit stellen eine Indikation zur pränatalen, genetischen Diagnostik dar (8).

#### **- Sonographie (US)**

In der schweizerischen Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) ist geregelt, dass in einer normalen Schwangerschaft zwei sonographische Routineuntersuchungen durch die Krankenkasse übernommen werden. Diese sollten in der 11.-14. sowie in der 20.-23. SSW durch eine Ärztin oder einen Arzt mit einem Fähigkeitsausweis mittels Schwangerschaftsultraschall gemacht werden. Vorhergehend ist ein umfassendes Aufklärungs- und Beratungsgespräch, das dokumentiert werden muss, durchzuführen. Bei einer Risikoschwangerschaft ist das Untersuchungsintervall nach klinischem Ermessen ausbaubar (9). Im US werden das Wachstum des Feten, die Lage der Plazenta und die Fruchtwassermenge kontrolliert. Zusätzlich können Fehlbildungen des Feten erkannt werden (10). Verschiedene strukturelle Besonderheiten wie eine erhöhte Nackentransparenz (NT) für Trisomie 21, eine kürzere Scheitel-Steiß-Länge (SSL) für Trisomie 13 und 18 oder bei Risikogruppen ein Fehlen des Nasenbeins für Trisomie 13 und 21 sind Hinweise auf numerische Chromosomenaberrationen (11). Zwischen der 11. – 14. Gestationswoche ist das Nasenbein im Profil im US bei 99,5% der Feten ohne chromosomale Aberration sichtbar, während es bei 73% der Feten mit Trisomie 21 fehlt (12). Weiter wird der US als Hilfsinstrument bei invasiven Untersuchungen eingesetzt (11).

#### **- Biochemische Marker**

Das Alpha-Fetoprotein (AFP) ist ein albuminähnliches Protein des fetalen Serums, dass in niedrigerer Konzentration auch im mütterlichen Serum vorkommt. Bei Körperoberflächen-Defekten (z.B. Spina bifida) sowie bei molarer Triploidie ist es im mütterlichen Serum erhöht und bei Trisomie 21 erniedrigt.

Erniedrigte Werte des Plazentaproteins Pregnancy-associated Plasmaprotein A (PAPP-A)

weisen bis zur 14. SSW auf verschiedene Chromosomenstörungen sowie auf bevorstehende Aborte oder Extrauterin graviditäten (EUG) hin.

Das freie Beta-HCG (Untereinheit des humanen Choriongonadotropins) ist bei Trisomie 21 und moliger Triploidie erhöht, bei Trisomie 18 und nicht moliger Triploidie erniedrigt. Zur Risikoevaluation wird es zwischen der 10. - 20. SSW gemessen.

### **2.3.1.1 Kombinierte nicht-invasive Verfahren**

#### **- Ersttrimestertest (1-TT, ETT)**

Der 1-TT wird zwischen der 11+0 bis 13+6 SSW durchgeführt. Er setzt sich zusammen aus der Messung der fetalen Nackentransparenz (NT) sowie der Serummarker PAPP-A und freies Beta-HCG.

#### **- AFPplus Test/Triple-Test (kombiniertes Verfahren im II. Trimenon)**

Der AFP-plus-Test (mütterliches Alter, AFP und freies beta-HCG) war in den 90er Jahren gebräuchlich. Heute wird er wegen der gegenüber dem 1-TT schlechteren Erfassungsrate (70%) nur noch bei später Erstkontrolle angewandt.

Er sollte zwischen der 14+0 und 18+6 SSW gemacht werden (13).

### **2.3.2 Invasive Verfahren**

Um Krankheiten eines Feten direkt nachzuweisen bzw. auszuschliessen, wird Gewebe vom Kind benötigt.

Von der Krankenkasse werden laut der Krankenpflege-Leistungsverordnung Art. 13 d die Kosten einer CVS oder AC bei Schwangeren ab 35 Jahren (massgeblich ist das vollendete Altersjahr zum Zeitpunkt des errechneten Geburtstermins) und bei Jüngeren mit einem vergleichbaren oder höheren Risiko ( $\geq 1:380$ ), dass beim Kind eine ausschliesslich genetisch bedingte Erkrankung vorliegt, übernommen. Zuvor ist ein umfassendes Aufklärungs- und Beratungsgespräch, das dokumentiert werden muss, durchzuführen (9).

#### **- Chorionbiopsie (CVS)**

Die Chorionzottenbiopsie ist eine invasive pränatale Untersuchungsmethode. Sie kann ab der 10. Schwangerschaftswoche gemacht werden.

Sie wird entweder vaginal mit einem Plastikkatheter oder transabdominal mit einer Metallnadel durchgeführt. Bei der geläufigeren transabdominalen Methode sticht der Operateur mit einer feinen Biopsienadel durch die Bauchdecke in das Choriongewebe der Plazenta. Dabei werden 30 - 50 mg Zellmaterial aus dem Chorion entnommen. Die gesamte Entnahme wird unter Ultraschallkontrolle gemacht. Wie die embryonalen Zellen entstammen die Chorionzellen aus der befruchteten Zygote. Die Chorionzotte besteht aus zwei Schichten:

dem äusseren Trophoblasten und dem inneren Mesenchymkern. Letzterer geht aus dem Embryoblasten hervor. Aus beiden Schichten kann nach unterschiedlicher Gewebe- und Zellkulturdauer der kindliche Karyotyp ermittelt werden. Das Zellmaterial wird im Labor in speziellen Analyseverfahren zytogenetisch und wenn indiziert auch molekulargenetisch ausgewertet.

Chromosomenanalyse der Chorionzotten: Die Chorionzotten können in zwei Schritten, der Kurzzeitanalyse an einer Gewebekultur (ST, CVS Direktpräparat) und der Langzeitanalyse an einer Zellkultur (LT), untersucht werden. Voraussetzung für eine erfolgreiche Chromosomenuntersuchung sind jeweils lebende und sich vermehrende Zellen.

In der routinemässig durchgeführten, 1 – 4 Tage dauernden, Kurzzeitanalyse werden die äusseren Trophoblasten (Zytotrophoblasten) in geeigneter Nährlösung (Gewebekultur) gezüchtet. Anschliessend werden zehn sich in der Mitose befindenden Zellen nach Präparation und Färbung mit Quinacrine unter dem Mikroskop fotografiert. Davon werden 2 – 3 Karyogramme hergestellt und die restlichen Bilder teilanalysiert. Bei auffälligen Vorbefunden, die für eine Chromosomenaberration oder einem Mosaikbefund sprechen könnten, werden unter dem Mikroskop zusätzlich 10 weitere Zellen ausgezählt.

Besteht ein erhöhtes Risiko für eine Pathologie wird eine zweite, die Langzeit-Analyse, an den gezüchteten Zellen aus dem Mesenchymgewebe durchgeführt. Diese dauert insgesamt 7 – 14 Tage. Dabei werden 10 Mitosen ausgezählt, 4 – 5 davon fotografiert und die Fotos analysiert oder teilanalysiert

Aus den Karyogrammen können Abweichungen der normalen Chromosomenzahl, Veränderungen von Chromosomenstrukturen sowie das Geschlecht des Kindes erkannt werden.

Molekulargenetische Analyse: Molekulargenetische Untersuchungen werden nur bei bestimmten Fragestellungen (z.B. bei familiären Mutationen) durchgeführt. Sie benötigen daher auch unterschiedliche Arbeitsmethoden und haben verschieden lange Analyseverfahren zwischen 3 – 14 Tage (5).

#### - Amniocentese (AC)

Die AC ist der älteste pränatale invasive Eingriff. Bereits vor 100 Jahren therapierte man mit ihr das Polyhydramnion (14). Sie wird zwischen der 15. und 17. Schwangerschaftswoche durchgeführt (2). 10 bis 20 ml Fruchtwasser werden für die Laboruntersuchungen benötigt. An den Amniozyten können die genetischen und zytogenetischen Analysen durchgeführt und in der Amnionflüssigkeit das AFP gemessen werden (5). Die Chromosomenanalyse dauert rund 2 Wochen. Raschere Ergebnisse von numerischen Aberrationen der Chromosomen 13,

18, 21, X und Y können mit dem zytogenetischen Fruchtwasser-Schnelltest (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an Interphasenezellen) schon nach 1 - 3 Tagen erhalten werden (2). Für den Nachweis anderer Aneuploidien und struktureller Chromosomenveränderungen (Translokation, Inversionen, Duplikationen, Deletionen) müssen die Amniozyten zuerst aus dem Fruchtwasser zentrifugiert und während 7 bis 10 Tage in Zellkulturen gezüchtet werden bis für die zytogenetische Analyse genügend Mitosen vorhanden sind.

- Cordozentese (Chordozentese, Nabelschnurpunktion)

Die Cordozentese ist ab der 16. SSW möglich. Da es sich um eine schwierige und risikoreiche Punktion handelt, wird sie nur in sehr seltenen Fällen (Mosaikbefunde mit numerischer oder struktureller Chromosomenstörung in der AC, Verdacht auf eine fetale Anämie assoziiert mit einer Rhesuserkrankung, einer Parvovirus B19 Infektion oder einem fetalen Hydrops) durchgeführt. Das Resultat einer Chromosomenanalyse von Lymphozyten aus dem Nabelschnurblut ist innerhalb von 3-5 Tagen möglich (2, 5).

### **2.3.3 Vor- und Nachteile invasiver Pränataldiagnostik**

Derzeit ist jeder invasive Eingriff in utero zur Gewinnung kindlicher Zellen mit einem Risiko für eine Komplikation wie Infektion oder Abort verbunden. Daher sollte genau überlegen werden, ob dieser notwendig und welche die risikoärmste Eingriffsart mit dem bestmöglichen Resultat ist (3).

Ein Vorteil der CVS gegenüber der AC ist, dass sie bereits zu einem früheren Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt werden kann (CVS 10. - 13. SSW und AC 15. - 18. SSW). So kann bei einer CVS ein allfälliger Schwangerschaftsabbruch gegebenenfalls früher erfolgen als bei einer AC. Andererseits können die früheren Ergebnisse auch beruhigend sein und die Angst vor einer Erbkrankung des Kindes bereits früh in der Schwangerschaft nehmen.

Die meisten Krankheiten, die mit einer CVS oder AC festgestellt werden, sind nicht heilbar (15).

Die Abortrate sowohl einer AC als auch einer CVS wird in diversen Studien um die 1% angegeben (16). Die Gründe dafür sind durch die unterschiedlichen Vorgehensweisen des Eingriffs verschieden. Bei der AC wird mit einer Nadel durch die Fruchtblase in die Amnionhöhle mit tiefer antibakterieller Aktivität gestochen. Dabei können in diesen Gebieten Infekte durch Haut- oder Darmbakterien entstehen. Dem gegenüber hat die transabdominale CVS eindeutige Vorteile: Erstens berührt die Nadel nicht die Membranen und zweitens sind die antibakteriellen Eigenschaften des mütterlichen Gewebes viel stärker ausgebildet. Der einzig dokumentierte Fall einer Infektion durch eine transabdominale CVS basiert auf einer unkorrekten Handhabung der Untersuchungstechnik, bei der das Colon angestochen wurde

und es so zu einer Inokulation intestinaler Mikroorganismen in der Fruchtblase kam. Was bei einer CVS eher passieren kann, ist die versehentliche Punktion des Feten trotz Ultraschallüberwachung (17).

Auf die Plazenta beschränkte Mosaik (CPM):

In rund 2% der CVS ist die zytogenetische Abnormalität, meist bei Trisomie, nur auf die Plazenta beschränkt. Im Gegensatz dazu kommen bei einem generalisierten Mosaik die verschiedenen Zelllinien sowohl im fetalen als auch im Plazentagewebe vor. Die definitive Diagnose eines CPM-Befundes in einer CVS wird in einem zweiten Test (AC oder fetales Blut) bestätigt, wenn dort ein diploider Karyotyp gefunden wird.

CPM entsteht aus einer postzygotischen Mutation während einer Mitose. Je nachdem in welchem Entwicklungsschritt der Fehler passiert, unterscheidet man drei Arten von CPM:

CPM Typ I: nur Cytotrophoblastenzellen betroffen,

CPM Typ II: beschränkt sich auf das Stroma der Chorionzotten (aus Zellen des Embryoblasten),

CPM Typ III: sowohl Cytotrophoblastenzellen als auch das Stroma der Chorionzotten sind betroffen.

Im Falle eines CPM Typ III kann es sein, dass die Zygote anfangs trisom war (meiotische CPM) und im Laufe der Zellteilungen das überflüssige Chromosom verloren ging. CPM werden mit einer erhöhten Rate an Aborten, intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) oder abnorm grossen Feten in Verbindung gebracht. Die zwei häufigsten Fälle sind ein trisomer, mosaikfreier Fetus mit CPM Typ II sowie ein diploider, mosaikfreier Fetus mit einer trisomen Plazenta (18).

## **2.4 Aktuelle Einschätzung invasiver Verfahren, speziell Chorionbiopsie versus nicht-invasiver Verfahren (US/1TT)**

### **2.4.1 Aktuelle Stellung und Problematik der Pränataldiagnostik**

Die Pränataldiagnostik ist ein fester Bestandteil des medizinischen Angebotes für Schwangere, insbesondere seit der Entwicklung der Ultraschalldiagnostik in den 1960er Jahren. Dies konfrontiert die Schwangeren mit der Frage, ob und welche Untersuchungen sie durchführen lassen wollen. Hierfür ist eine ausreichende Information notwendig. Die Pränataldiagnostik kann zu ethischen und moralischen oder auch gesellschaftlichen Problemen führen, da sie die Grenzen der menschlichen Existenz betrifft (15).

Bei einem krankhaften Befund lassen sich bezüglich der Konsequenzen für das ärztliche Handeln fünf Gruppen von Erkrankungen des ungeborenen Kindes abgrenzen:

1. Krankheiten (z.B. eine Eierstockzyste), die nach der Geburt lediglich kontrolliert werden

müssen.

2. Muss das Kind unmittelbar nach der Geburt behandelt werden (z.B. bei einer Zwerchfellhernie), kann man seine Prognose durch die Auswahl des Geburtsortes und die Planung des ärztlichen Vorgehens verbessern.

3. Bei wenigen Krankheiten (Meningomyelozele, grosse Bauchwandhernie, siamesischen Zwillinge) kann eine Sectio vor dem Einsetzen der Wehentätigkeit von Vorteil sein.

4. Infauste Prognosen, d.h. kindliche Erkrankungen, die vor, während oder gleich nach der Geburt zum Tode führen, bringen Eltern und Ärzte in eine kaum lösbare Konfliktsituation. Mütterliche Risiken müssen dabei zum Beispiel durch eine Sectio minimiert werden, wobei von der kindorientierten Geburtsmedizin abgewichen werden kann.

5. Aktuell können nur wenige der pränatal diagnostizierbaren Krankheiten intrauterin therapiert werden. Bei fetalem Harnverhalt kann durch mehrfache Punktionen, bei Blutarmut durch Bluttransfusion in die Nabelschnur oder bei kindlichem Herzrasen medikamentös über die Mutter Linderung geschafft werden (1).

Probleme ergeben sich aus dem Umstand, dass die pränatalen Tests eine nicht therapierbare Erkrankung erkennen oder vor einer möglichen Therapie eingeführt werden, sodass einzig der Vorschlag einer Interruptio als Massnahme bleibt (19). Die Pränataldiagnostik heilt damit nicht die Träger einer genetisch bedingten Erkrankung, sondern hilft mit, dass die Träger nicht geboren werden und fällt so aus dem Rahmen des klassischen ärztlichen Heilauftrages. Die genuinen ethischen Kontroversen um den selektiven Schwangerschaftsabbruch führen zu einer intensiven gesellschaftlichen Diskussion (20). Andererseits können in gewissen Fällen negative Befunde Abbrüche, die auf Grund der Wahrscheinlichkeit eines genetischen Defekts durchgeführt würden, vermieden werden (19). Meist ist die Pränataldiagnostik eine Entlastung, da in der überwiegenden Anzahl der Untersuchungen keine feststellbare Behinderung oder Erkrankung nachgewiesen wird. Ein normaler Chromosomensatz schliesst Fehlbildungen und Erkrankungen des ungeborenen Kindes aber nicht grundsätzlich aus. Auch ist der Schweregrad und die Ausprägung der Erkrankung allein aufgrund der genetischen Untersuchung nicht möglich (15).

#### **2.4.2 Limiten der zytogenetischen Pränataldiagnostik**

Obwohl die pränatale Karyotypisierung eine zuverlässige Prozedur ist, wird sie limitiert durch technische und biochemische Faktoren. In erfahrenen Händen ist das Risiko, kein fetales Gewebe zu gewinnen, unter 1%. Anschliessend ist ein Misslingen der Kultur möglich. Strukturelle chromosomale Abnormitäten, die kleiner sind als die mögliche erzielbare Auflösung, können nicht aufgedeckt werden. Eine weitere Einschränkung betrifft die Aufdeckung eines möglichen chromosomalen Mosaiks, bei dem zwei oder mehr

verschiedene Zelllinien bestehen. Dieses kann nur erkannt werden, wenn in der untersuchten Probe auch die pathologischen Zellen vorkommen. Die Aufdeckung von gewissen strukturellen Abnormalitäten wie einer Translokation oder Inversion braucht häufig weitere Untersuchungen. Polygenetische und multifaktorielle Krankheiten können nicht zuverlässig diagnostiziert werden (2).

## **2.5 Neue Möglichkeiten in der nicht-invasiven Pränataldiagnostik**

Die bisherigen pränataldiagnostischen Methoden zur Erkennung fetaler Aneuploidien wurden in der Schweiz, Deutschland und Österreich Mitte des Jahres 2012 um die Möglichkeit des neuartigen molekulargenetischen, nicht invasiven, pränatalen Tests (NIPT) erweitert (21). In der USA wird der NIPT bereits seit Ende 2011 bei Hochrisikoschwangerschaften durchgeführt, nach dem in multiplen retro- und prospektiven Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität sowie ein hoher negativer prädiktiver Wert (NPV) für die geläufigen Aneuploidien in diesem Kollektiv gezeigt werden konnte (22).

Die Diskussion über den medizinisch und ethisch richtigen Umgang mit den neuen technischen Möglichkeiten des NIPT hat gerade erst begonnen. Ein Expertengremium aus der Schweiz, Deutschland und Österreich hat einen Konsens (Erstpublikation in: Frauenarzt 2013,11: 1082-96) zum empfohlenen Einsatz und zu medizinisch sinnvollen Weiterentwicklungen der molekulargenetischen NIPT-Methode erarbeitet. Dieser lautet wie folgt:

- Positive Ergebnisse sind in jedem Fall durch eine Amniozentese zu bestätigen. Bei einem negativen Ergebnis kann nach entsprechender individueller Aufklärung der Patientin auf eine weitere Abklärung der entsprechenden Trisomien per Karyotypisierung verzichtet werden.
- Der NIPT sollte nur einem Risikokollektiv angeboten und die Entscheidung für ihn immer individuell getroffen werden.
- Die NIPT ist nur im Anschluss an eine differenzierte US-Untersuchung vorgesehen.
- Die künftig mögliche Anwendung von NIPT auch für Zwillingschwangerschaften, zur Untersuchung von Mikrodeletions- oder Duplikationssyndromen (wie z.B. das DiGeorge-Syndrom)) sowie die Einstufung der Untersuchung von gonosomalen Aneuploidien wird als medizinisch sinnvoll erachtet.

Der positive prädiktive Wert (PPV) ist stark abhängig von der Krankheitsprävalenz im jeweils untersuchten Kollektiv. Je tiefer die Krankheitsprävalenz, desto tiefer ist der PPV und umgekehrt. Ein positives Testergebnis bedeutet in einem Niedrigrisiko-kollektiv also mit weniger hoher Sicherheit, dass eine Chromosomenstörung vorliegt.



International unterscheiden sich die aktuellen Stellungnahmen pränatalmedizinischer, gynäkologischer und humangenetischer Fachgesellschaften zum Einsatz des neuartigen Testverfahrens zur Detektion der fetalen Trisomien 21, 18 und 13 aus mütterlichem Blut (21). Zum Beispiel gelangt die anfangs 2014 im New England Journal of Medicine erschienene Studie „Comparison of Aneuploidy Risk Evaluations (CARE)“ zum Schluss, dass der NIPT in das primäre Screening eingebaut werden sollte. Sie konnte zeigen, dass beim NIPT nicht nur bei einem Hochrisiko-, sondern auch in einem Niedrigrisikokollektiv ein signifikant tieferer falsch-positiver Wert besteht. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass im Gegensatz zum Standardscreening (biochemische Serumproben mit oder ohne NT-Messung) ein höherer Vorhersagewert für eine Trisomie 21 oder 18 besteht. Der Hauptvorteil ist also die Reduktion der falsch-positiven Resultaten gegenüber dem Standardscreening (22).

Obwohl abnorme NIPT Resultate einen höheren Vorhersagewert haben, sollten diese aktuell nicht entscheidend für allfällige Schwangerschaftsinterventionen sein und durch eine weitere Diagnostik (CVS oder AC) bestätigt werden (8).

Sowohl in der CARE Studie als auch im internationalen Konsensbericht wird ein negativer Vorhersagewert von rund 100% beschrieben und zwar gleichermassen im Hoch- wie auch im Niedrigrisikokollektiv. Daher kann nach entsprechender individueller Aufklärung auf eine weitere Abklärung einer Aneuploidie per Karyotypisierung verzichtet werden (21, 22).

In der gynäkologischen Praxis wird die Aufklärung über die diagnostische Möglichkeit eines NIPT noch nicht vollständig umgesetzt. Hauptgrund hierfür ist der Mangel an Erfahrung bzw. Vertrauen in die neuartige Methode (21).

## **2.6 Ziel der Arbeit**

### **2.6.1 Indikationen pränataler Diagnostik und ihr prädiktiver Wert sowie die Ergebnissicherheit einer CVS mit den folgenden Laboruntersuchungen**

Die Ziele dieser retrospektiven Untersuchung sind in einem ersten Teil, den Vorhersagewert auf einen pathologischen Befund der einzelnen Indikationen für eine CVS und die Ergebnissicherheit einer CVS mit den folgenden Laboruntersuchungen zu bestimmen. Dazu werden in der statistischen Evaluation die Schwerpunkte auf drei Hauptthemen gesetzt:

1. Vorhersagewert im Bezug auf die Indikationen, wie zum Beispiel mütterliches Alter (MA), auffälliger Ultraschallbefund (US) und Ersttrimestertest (1TT) für eine invasive Diagnostik verglichen mit den jeweiligen zytogenetischen Resultaten.
2. Häufigkeit und Genauigkeit der abnormen zytogenetischen Befunden im Vergleich zwischen Kurzzeitkultur (ST) und Langzeitkultur (LT) sowie mit Nachfolgeuntersuchungen (Amniocentese, fetales Gewebe usw.).

3. Verfahrensabhängige Zuverlässigkeit in Bezug auf die Häufigkeit erfolgreicher Laboranalysen.

### **2.6.2 Outcome**

In einem zweiten Teil wird der weitere Verlauf der Schwangerschaften nach einer CVS bis zur Geburt untersucht, wobei die Schwerpunkte auf dem prädiktiven Wert der pränatalen Diagnostik und auf der Abortrate lagen. Es wird die Sicherheit der Technik in Bezug auf CPM und des Kindes im weiteren Schwangerschaftsverlauf bis postnatal sowie die Aussagegenauigkeit einer auffälligen pränatalen Diagnose untersucht.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Biopsie**

Es werden die pränatalen Resultate von Chorionzottenbiopsien (CVS), die immer durch einen, auf diesen Eingriff spezialisierten Arzt (Herr Dr. med. G. Savoldelli aus Wollishofen, Zürich) erfolgten, ausgewertet. Sie wurden jeweils unter kontinuierlicher sonographischer Kontrolle transabdominal zwischen der 10. bis 14. Schwangerschaftswochen gemacht (standardisierte Entnahme).

#### **3.2 Chromosomenuntersuchung (Zytogenetik)**

Alle Biopsien wurden im humangenetischen Labor Genetica AG in Zürich ausgewertet. Die Zytogenetik wurde nach heutigem Standardverfahren untersucht. Die Chorionzotten wurden für eine Kurzzeitanalyse (ST) über Nacht (Trophoblastenanalyse) und für eine Langzeitanalyse (LT) (Mesenchymanalyse) in situ auf einem Plastikdeckglas inkubiert. Die Karyotypisierung erfolgte an den mit Quinacrine gefärbten Präparaten mit Hilfe der Quips Karyotyper Software der Firma Vysis. Die Datenerfassung wurde mit Hilfe des internen Laboradministrationssystems, der File Maker-Datenbank, ausgewertet.

#### **3.3 Nachkontrolle (Outcome)**

Die Daten zum weiteren Schwangerschafts- sowie postnatalen Verlauf nach einer CVS wurden durch Fragebögen (siehe Anhang) an die behandelnden Gynäkologen der Patientinnen erhoben.

Von Patientinnen mit einem pathologischen Befund in der CVS wurde nach schriftlicher Aufklärung eine Erlaubnis für die Aufnahme ins Untersuchungskollektiv eingeholt, sofern ihre aktuelle Adresse auffindbar war. Es konnten 2966 Schwangerschaftsverläufe nach einer CVS weiterverfolgt werden. Die statistische Auswertung der gesammelten Daten fand mit dem Excel-Programm statt.

## **4. Resultate**

### **4.1 Anzahl und Art der Untersuchungen**

Insgesamt wurden 6028 Chorionzottenbiopsien aus den Jahren 2003 bis 2008 untersucht. Diese wurden alle vom gleichen Operateur durchgeführt.

Im Durchschnitt waren die Schwangeren zum Zeitpunkt der Punktion 36.71 Jahre alt und in der 11.5 SSW. Bei 89.17% (5375) der untersuchten Frauen bestand ein erhöhtes Risiko (1:380 und höher) auf einen pathologischen Befund und bei 10.83% (653) wurde eine CVS auf Wunsch vorgenommen.

### **4.2 Outcome Labor**

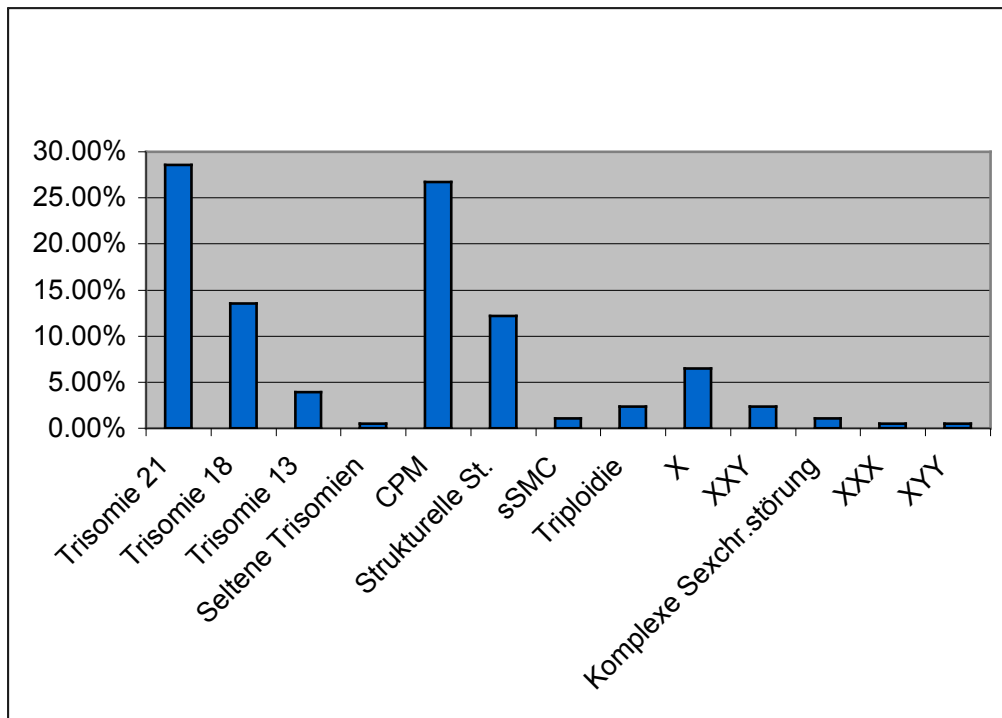
#### **4.2.1 Ergebnissicherheit**

In 100 % der Kurzzeitkulturen (insgesamt 6028) konnte ein zytogenetisches Resultat ermittelt werden. Bei 4436 der 6028 Chorionzottenbiopsien wurde zusätzlich eine Langzeitkultur angelegt. Davon konnten 99.7 % erfolgreich analysiert werden (Langzeitkulturen bei Indikation Wunsch wurden erst ab dem Jahr 2005 routinemässig durchgeführt.). In einem Fall wurde eine submikroskopische Deletion, die postnatal nachweisbar war, pränatal nicht entdeckt. Dies führte zu einer Aufdeckungsrate klinischer Pathologien durch die CVS von gesamthaft 99.74%.

Fetale Mosaik mit einem normalen zytogenetischen Resultat sowohl in der ST als auch in der LT kamen in 0.1% vor.

#### **4.2.2 Ergebnisse**

Von den 6028 durchgeführten CVS zeigen 5643 (93.61%) ein unauffälliges und 385 (6.39%) ein pathologisches Ergebnis. Die totale Häufigkeit abnormer zytogenetischer Befunde war sowohl in ST als auch in LT 6.39%. 4.68% waren klinisch relevante Aberrationen, die sowohl in der ST als auch in der LT aufgedeckt wurden (Trisomie 21 1.82%, Trisomie 18 0.86%, Trisomie 13 0.28%, seltene Trisomien 0.03%, sSMC 0.07%, Triploidien 0.15%, Aneuploidien der Geschlechtschromosomen 0.69%, strukturelle Aberrationen 0.78%). Die geläufigen Trisomien zeigen mit einem Total von 46% aller Aberrationen die erwarteten Häufigkeiten.



**Abbildung 1** Häufigkeit der einzelnen Chromosomenaberrationen (n = 385)

Auf die Plazenta beschränkte Mosaik (CPM) wurden in 2.33% (103 Fälle) aller mit ST und LT ausgewerteten CVS gefunden (CPM Typ I 1.65%, Typ II 0.43% und Typ III 0.25%). Die Häufigkeit von CPM gegenüber allen Chromosomenaberrationen ist mit 26.75% bemerkenswert hoch und vergleichbar mit der Häufigkeit von Trisomie 21 mit 28.57%. Über 43% aller CPM-Fälle kamen aufgrund seltener Trisomien zustande (in 16 Fällen Trisomie 16, einmal Trisomie 14 sowie einmal Trisomie 15 ). 71% der CPM betrafen den Trophoblasten (CPM I).

	CPM I	CPM II	CPM III	CPM total
Trisomie 13, 18, 21	16.44 %	31.58 %	36.36 %	21.36 %
Seltene Trisomien*	42.47 %	52.63 %	36.36 %	<b>43.69 %</b>
*Seltene Trisomien mit einem Risiko für klinisch. Signifikantes UPD <sup>1)</sup>	19.18 %	10.53 %	18.18 %	<b>17.48 %</b>
Gonosomale Aneuploidien	16.44 %	10.53 %	9.09 %	14.56 %
Kleine überzählige Markerchromosomen (sSMC)	9.59 %		9.09%	7.77 %
Strukturelle Chromosomenaberrationen	10.96 %			7.77 %
Triploidien, Tetraploidien	4.11 %	5.26 %	9.09 %	4.85 %
	100 %	100 %	100 %	100 %
Häufigkeit vs. totale CPM (n = 103)	<b>70.87 %</b>	18.45 %	10.68 %	
Häufigkeit von Mosaiken	78.10 %	89.50 %	91.00 %	81.50 %
Häufigkeit von CPM vs. alle CVS mit ST und LT	1.65 %	0.43 %	0.25 %	<b>2.33 %</b>

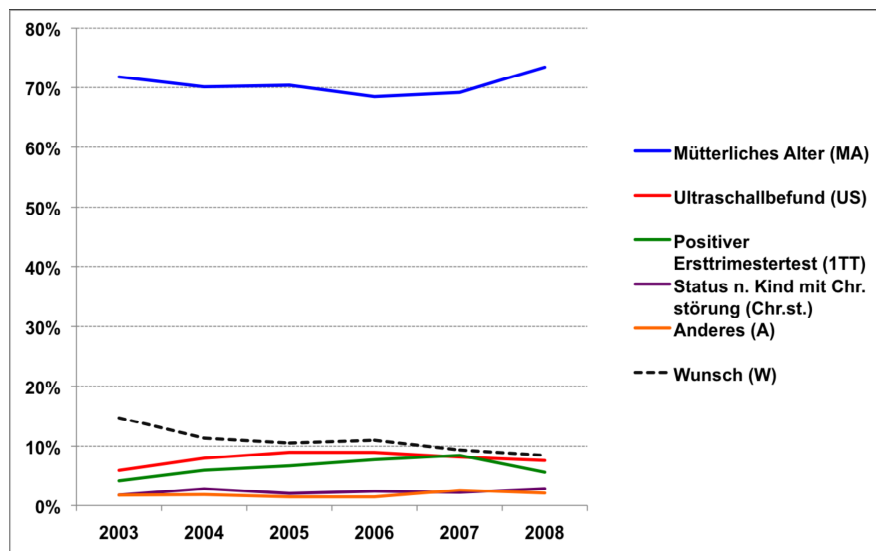
Häufigkeit von CPM vs. totale zytogenetische Aberrationen (n = 385)	18.96 %	4.93 %	2.86 %	26.75 %
1) 18 Fälle: 16x Trisomie 7, 1x Trisomie 14, 1x Trisomie 15				

**Tabelle 1** Die verschiedenen Arten beobachteter CPM (n = 3)

## 4.3 Indikationen

### 4.3.1 Art und Entwicklung der Indikationen

Zu den drei häufigsten Indikationsgründen für eine CVS gehören das mütterliche Alter (MA, festgelegt bei einem Alter ab 35 Jahren bei Geburt) mit 70.52% (4251 Fälle), gefolgt von der mütterliche Angst (ANX) 10.83% (653) sowie ein abnormer Ultraschallbefund (US) mit 7.98% (481).

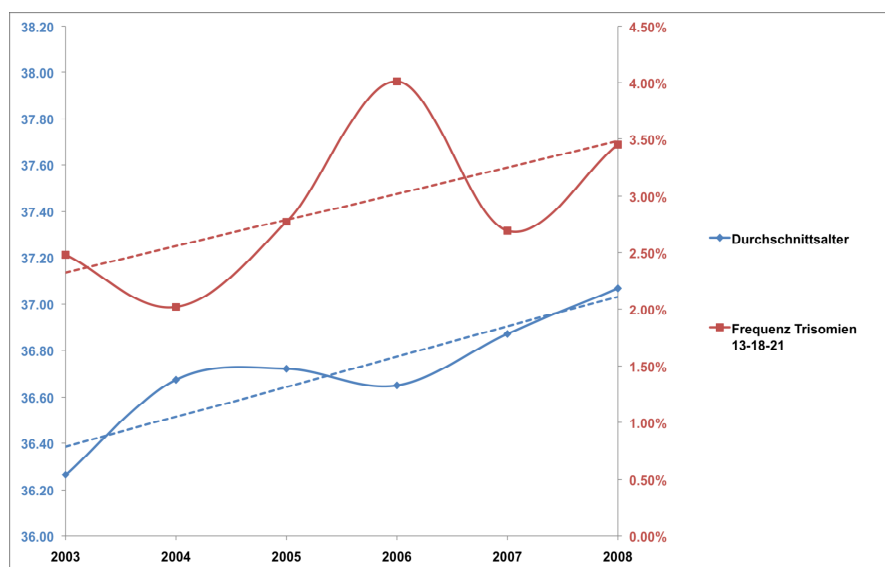


**Abbildung 2** Entwicklung der Indikationsgründe für eine CVS von 2003 bis 2008

Der 1-TT zeigt in seiner Häufigkeit als Indikation für eine CVS bis zum Jahr 2007 einen starken Anstieg. Insgesamt steigt auch die Anzahl für MA als Indikationsgrund zwischen 2003 und 2008 leicht an. Dagegen kommt es bei ANX zu einer konstanten Abnahme. PPCA und "Andere" (OT) zeigen eine mehr oder weniger auf gleichem Niveau bleibende Entwicklungslinie.

Die durchschnittlichen Häufigkeiten aller Indikationsgründe über diese 6 Jahre sind:

MA 70.52%, US 7.98%, 1TT 6.49%, PPCA 2,34%, OT 1,84% und ANX 10,83%.



**Abbildung 3** Vergleich zwischen durchschnittlichem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Biopsie und dem Auftreten der Trisomien 13, 18 und 21 beim Kind

Mit dem Anstieg des mütterlichen Alters bei einer CVS stieg auch die Anzahl der geläufigen Trisomien an. Zwischen 2003 bis 2008 stieg das durchschnittliche Alter der Mutter bei einer CVS um 2,2% bzw. um insgesamt 0,8 Jahre. Gleichzeitig nahm die Häufigkeit der Trisomien 13, 18 und 21 um insgesamt 40% (2003: 2,5% versus 2008: 3,5%) zu.

#### 4.3.2 Prädiktiver Wert der Indikationen bezüglich der Ergebnisse der Chromosomenuntersuchungen

Den höchsten prädiktiven Wert zeigt mit einer Aufdeckungsquote chromosomaler Abnormalitäten von 31.39% der US. Anschliessend folgen OT mit 7.21% und der 1TT mit 5.12%. Die beiden häufigsten Indikationsgründe für eine CVS MA mit 2.14% und der ANX mit 1.38% stellen die tiefsten Vorhersagewerte dar.

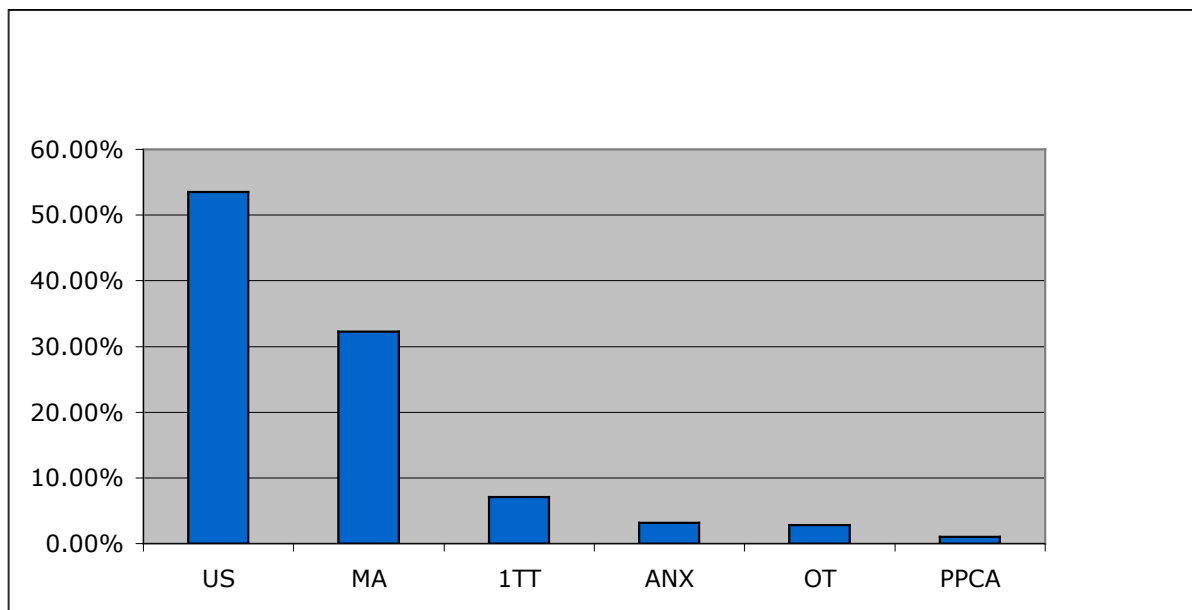
	<b>Klinisch signifikante Abnormalitäten</b>				<b>Total gefundene Aneuploidien<sup>3)</sup></b>	<b>Ratio klinisch signif. vs. total gefundener Aneuploidien</b>
Anzahl n = 6028	<b>Trisomie 13, 18, 21</b>	<b>Gonosomale Aneuploidien<sup>1)</sup></b>	<b>Andere<sup>2)</sup></b>	<b>Total</b>		
<b>Mütterliches Alter (n = 4251)</b>	0.97%	0.41%	0.76%	2.14 %	3.76%	56.90%
<b>Abnormer Ultraschall (n = 481)</b>	25.36%	3.33%	2.70%	31.39%	33.26%	94.38%
<b>First Trimester Test (n = 391)</b>	2.81%	1.28%	1.03%	5.12%	8.20%	62.44%

<b>Chromosomenaberrationen in vorherigen SS (n = 141)</b>	0.71%	0.71%	0.71%	2.13%	3.56%	59.83%
<b>Andere <sup>4)</sup> (n = 111)</b>	0.90%	0.00%	6.31%	7.21%	11.46%	62.91%
<b>Mütterliche Angst (n = 653)</b>	0.46%	0.31%	0.61%	1.38%	2.45%	56.33%

1) 45,X; 47,XXY; 47,XYY; 47,XXX; komplexe Mosaik (z.B. 45,X/47,XXX) 2) Seltene Trisomien (1x Trisomie 8, 1x Trisomie 16), Triploidie, sSMC, strukturelle Aberrationen 3) inkl. CPM 4) Erhöhtes Risiko für monogenetische Erkrankungen, etc.

**Tabelle 2** Vorhersagewert (PV) für zytogenetische Aberrationen im Bezug auf die Indikationen

Bei 53.55% der festgestellten Chromosomenaberrationen ist der US die Indikation. Im Vergleich zu den anderen Indikationen sagt er also überwiegend die pathologische Fälle voraus. Dies obwohl er bei weniger als 8% den Indikationsgrund darstellt. Den zweithöchsten prädiktiven Wert zeigt das MA mit 32.27% gefolgt vom 1-TT mit nur 7.09%. Die tiefste Aufdeckungsquote mit 1.06% hat PPCA.



**Abbildung 4** Häufigkeit in Bezug auf die Indikationen im Vergleich zu allen klinisch signifikanten Abnormitäten (n=282)

CPM-Befunde wurden am häufigsten beim 1-TT mit 3.08 % sowie bei OT mit 4.25 % entdeckt.

<b>Indikation</b>	<b>CPM</b>
Mütterliches Alter	1.62%
Ultraschallbefunde	1.87%
Positiver Ersttrimestertest	<b>3.08%</b>



Fam. belastende Chromosomenstörung	1.43%
Anderes	4.25%
Wunsch	1.07%
Total	2.33%

**Tabelle 3** Auf die Plazenta beschränkte Mosaik (CPM) versus Indikationen

#### **4.4 Outcome der Schwangerschaften nach einer CVS bis unmittelbar postnatal**

Von den 6028 Schwangerschaften konnten 2966 bzw. 49.20% weiterverfolgt werden. Davon zeigten 93.43% einen normalen, balancierten oder ein auf die Plazenta beschränktes Mosaik im zytogenetischen Befund der CVS. Von diesen wiederum waren postnatal 87.86% unauffällig, 3.51% auffällig und bei 2.06% verlief die Schwangerschaft letal.

Von den IUFT mit einem zuvor unauffälligen zytogenetischen Befund in der CVS fanden 6, d.h. 0.1% des gesamten Kollektivs (bzw. 0.2% des „Verlaufskollektivs“), innerhalb von 14 Tagen nach der CVS-Intervention statt. Die restlichen IUFT fanden ausserhalb dieses Zeitraumes statt.

Bei den 103 festgestellten Plazentamosaiken kam es in 63 Fällen zu einer Lebendgeburt und in 4 Fällen zu einem IUFT (1.05% bzw. 0.78% des gesamten Kollektivs). In 36 Fällen hatte man keine Verlaufsangaben nach der CVS. Somit hatten von den weiter beobachteten 67 Plazentamosaiken rund 6.0% eine IUFT.

Von den 252 Fällen mit einer Pathologie in der CVS führten 179 (6.04% des gesamten Verlaufskollektivs) eine Interruptio durch. 15 führten die Schwangerschaft weiter, wobei es in 12 Fällen zu einer Lebendgeburt und in 3 zu einem peripartalen Exitus kam. Zu den restlichen 58 Fällen wurden keine Angaben gemacht.

Insgesamt wurden 200 (6.75% im Verlaufskollektiv) Interruptiones durchgeführt. Davon zeigten 21 einen normalen und 179 einen pathologischen zytogenetischen Befund in der CVS. Von den 21 Fällen ohne Aneuploidie in der CVS, wurde bei 7 eine oder mehrere fetale Fehlbildungen (Herzfehlbildungen, Lungensequester, Mikrocephalie, Omphalocele, Prune-Belly-Syndrom usw.) sonographisch und eine Cystische Fibrose nachgewiesen. Bei den restlichen 14 Untersuchten wurden psychosoziale Gründe der Mutter oder keine weiteren Verlaufsangaben angegeben. Von diesen waren 62% Mädchen.

In 3.44% des Verlaufskollektivs (102 Fälle) kam es zu einer Frühgeburt (FG). Diese hatten bis auf 2 Fälle (1x fetales Mosaik, 1x Y-Deletion) alle einen unauffälligen zytogenetischen

Befund in den pränatalen Untersuchungen.

15 zeigten postnatal einen auffälligen Verlauf. Davon bestand bei 3 Fällen bereits ein IUFT (1x Wachstumsretardierung, 2x idiopathisch) und in 1 Fall kam es zu einem peripartalen Versterben durch eine intracerebrale Blutung bei vorzeitigen Wehen. 3 weitere mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung, wobei 2 davon Gemini waren und das andere ein fetales Mosaik aufwies, waren postnatal unauffällig. Weitere unmittelbar postnatale oder bereits pränatale Auffälligkeiten waren: 1x LGL-Syndrom, 1x multiple Dysmorphie-Zeichen (4-Fingerfurche, breite Nasenwurzel, 3/6 Systolikum), 1x Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen (Makrocephalie, Grosswuchs, Übergewicht), 1x Untergewicht, 1x Myelomeningocele mit Hydrocephalus, 1x Hydrops fetalis mit Chylothorax, 1x Anorchie. In einem Fall wurde lediglich angegeben, dass das Kind postnatal auf die neonatologische Intensivstation musste.

Aus mütterlicher Sicht bestand in 27 Fällen eine auffällige Schwangerschaft (5x Vorzeitige Wehen, 2x SS-Hypertonie, 1x SS-Cholestase, 1x Substanzabusus (Kokain, Nikotin), 1x Plazentaprävia, 1x vorzeitige Plazentaablösung, 1x metastasierende Adeno-CA, 1x Gestationsdiabetes, 4x HELLP, 3x Präeklampsie, 2x Amnioninfekt, 5x vorzeitiger Blasensprung). 18 Fälle davon waren Geminischwangerschaften. Zu 14 der Frühgeburten gab es keine weiteren Angaben.

120 Fälle (4.05%) des Verlaufskollektivs hatten eine Malformation bei unauffälligem Befund in der CVS. Rund 55 davon waren pränatal sonographisch nachweisbar (Extremitätenmalformationen, Herzfehler, Neuralrohrdefekt, Zwerchfellhernie, Wirbelsäulenanomalie, Minderwuchs, Makrocephalie, Lippenkiefergaumenspalte (LKG), Bauchwanddefekt, Makrosomie, Lungen-/Thoraxmalformation, Hydrops fetalis). 0.640% hatten eine schwere, letal verlaufende (komplexer Herzfehler, Hydrops fetalis, Lungenmalformation, Minderwuchs/Untergewicht, schwere neurologische Anomalie und Urogenitaltraktanomalie) und 0.506% eine schwere, aber lebensfähige Malformation (Neuralrohrdefekt, Bauchwanddefekt, Extremitätenfehlbildung, komplexer Herzfehler, LKG, Lungen-/Thoraxmalformation, Zwerchfellhernie). Bei 0.202% konnte postnatal ein genetisches Leiden nachgewiesen werden und in 0.135% bestand der Verdacht darauf. 2.663% hatten lediglich eine milde, reversible oder bedingt behandlungsbedürftige Anomalie (singuläre/mehrere Dysmorphien, Hämangiom, Genitalmalformation, Makrosomie, Minderwuchs/Untergewicht, Makrocephalie, Wirbelsäulen-, Urogenitaltraktanomalie, endokrine Anomalie, GIT-Anomalie, neurologische Anomalie, einfacher Herzfehler).

## **5. Diskussion**

### **5.1 Indikation versus Outcome**

Mütterliches Alter ist in unserer Gesellschaft immer noch die Hauptindikation für eine CVS. Mit dem Anstieg des mittleren Alters der schwangeren Frauen steigt das Risiko für eine numerische autosomale Aneuploidie. Folglich stellt MA eine wichtige Indikation für ein Screening dar. Allerdings ist der US als nicht invasive Vorsorgeuntersuchung in Bezug auf den Vorhersagewert die aussagekräftigste Methode.

Obwohl bei weitem nicht so effektiv wie der US, hat der 1TT bei den überlebenschfähigen Trisomien (13, 18, 21) immer noch einen 3-fach höheren Voraussagewert als MA. Daher scheint der 1TT eine tragende Rolle bei der Vorsorgeuntersuchung für schwangere Frauen unter dem 35. Lebensjahr zu spielen.

Überraschenderweise ist die Voraussagekraft von PPCA für die geläufigen Trisomien mit 0.71% sehr tief. Es ist sogar tiefer als das zum dazugehörigen Alter bezogene Risiko von 0.97%. Der verhältnismässig hohe Voraussagewert von OT kommt vor allem durch den hohen Anteil an vererbten strukturellen Chromosomenaberrationen (z.B. parental balancierte Translokationen) in dieser Gruppe zustande. OT selbst macht weniger als 2% aller Indikationen für eine CVS aus. Der ebenfalls relativ hohe Vorhersagewert für ANX könnte durch das in dieser Klasse eher erhöhte Durchschnittsalter von 31.4 Jahren der Frauen begründet sein .

### **5.2 Labor Outcome**

Wie aus der Literatur erwartet, fanden wir auch in unserem Kollektiv mit 2.33% ein hohes Vorkommen von CPM in den CVS. Unter all den Resultaten zytogenetischer Aberrationen macht CPM mit 26.75% über ein Viertel aus und liegt somit nach Trisomie 21 an zweiter Stelle. Die hohe Häufigkeit von diesen „falsch positiven“ Resultaten könnte für viele schwangere Frauen beunruhigend sein. Andererseits kann ein CPM ein Hinweis auf eine intrauterine Wachstumsretardierung, eine Totgeburt oder ein Marker für eine mögliche fetale uniparentale Disomie sein (17.48% aller CPM in unserem Kollektiv).

### **5.3 Patienten Outcome**

In unserem Studienkollektiv betrug die eingriffbedingte Verlustrate für eine CVS um die 0.2% und liegt damit signifikant tiefer als in anderen Studien. Dies zeigt wie abhängig der Erfolg einer CVS vom Operateur ist.

Mit 6.0% ist das Risiko für eine IUFT bei einem CPM klar höher gegenüber demjenigen bei einem blanden Placentabefund. Mit 3.44% im Verlaufskollektiv scheint die Häufigkeit einer FG (22 – 37. SSW) nach CVS etwas erhöht zu sein.

Auch bei unauffälligem zytogenetische Befund in der CVS scheint die sonographische Untersuchung bei 120 Fällen mit einer Malformation bei normalem Befund in der CVS unablässlich.

## **6. Literaturverzeichnis**

1. J. Wisser, Gesundheitswesen 2001; 63 Sonderheft 2: S. 95 - 97, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, ISSN 0949-7013
2. Peter Wieacker, Johannes Steinhard: The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Deutsches Arzteblatt Int. 2010 December; 107(48): 857–862. Published online 2010 December 3. doi: 10.3238/arztebl.2010.0857
3. Ganten, Ruckpaul (Hrsg.) gemeinsam mit R.R. Wauer, Molekulargenetische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005, S.81 – 82
4. Gesundheitswesen 2001; 63 Sonderheft 2: S. 95 - 96, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, ISSN 0949-7013
5. Genetica AG
6. Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, Springer Verlag, Kap. 4.1 – 4.3
7. R. Witkowski, O. Prokop, E- Ullrich, G. Thiel, Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen, 7. Auflage, 2003, Springer Verlag, S. 1246
8. Madhusudan Dey, Sumedha Sharma<sup>1</sup>, Sumita Aggarwal. Prenatal Screening Methods for Aneuploidies. North American Journal of Medical Sciences. Year 2013, Volume 5, Issue 3 [p. 182-190]
9. Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV, Kapitel 4: Besondere Leistungen bei Mutterschaft, Art. 13
10. Buselmaier, Tariverdian, Humangenetik, 4. Auflage, 2007, Springer Verlag, Kap. 9.12
11. Ndumbe, FM. MRCOG; Navti, P MRCOG, V N. FRCOG; Konje, J C MD, Obstetrical & Gynecological Survey, Volume 63(5), May 2008, Prenatal Diagnosis in the First Trimester of Pregnancy, pp 318-319, Lippincott Williams & Wilkins
12. S. Cicero, et al., Absence of nasal bone in fetuses with trisomie 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study.; Lancet vol 358, November 17, 2001; p.1665-67
13. Prof. Roland Zimmermann, Handbuch Geburtshilfe 1. Auflage 2006, Kap. 2.2 – 2.3
14. H.G. Bender, K. Diedrich, W. Distler, G. Emons, K. Friese, W.P. Husslein, W. Jonat, R. Kreienberg, O. Ortmann, Th. Strowitzki, K. Vetter, Der Gynäkologe, 12. Okt. 2006, Springer Medizin Verlag, S. 856
15. Kirsten Wassermann, Anke Rohde; Pränataldiagnostik und Psychosoziale Beratung, 2009 bei Schattauer Verlag, Kapitel 1 und 3
16. Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J, Kawacki A, Germer U, Gembruch U, Krapp M, Weichert J, Axt-Fliedner R.. Fetal loss rate and associated risk factors after amniocentesis, chorionic villus sampling and fetal blood sampling. Ultraschall Med. 2012 Dec;33(7):E75-9. doi: 10.1055/s-00311299388. Epub 2012 May 23.

17. Bruno Brambati, Lucia Tului. Chorionic villus sampling and amniocentesis. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2005 Apr;17(2):197-201.
18. D K Kalousek and M Vekemans, Confined placental mosaicism, J med Genet 1996 33, S. 529 – 533
19. A. Bondolfi, Schweiz Med. Wochenschr. 2000;130:1662-8, S. 1666
20. Irmgard Nippert und Heidemarie Neitzel, Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiat. 56:758 – 771, 2007, Vandenhoeck & Ruprecht GmbH & Co. KG, Göttingen, S. 759 - 760
21. Alexander Scharf und Kollegen aus Deutschland, der Schweiz, Österreich, Konsensusempfehlung zu nicht invasiven Pränataldiagnostiktests (NIPT) aus mütterlichem Blut; Internationaler Konsensusbericht, Schweizer Zeitschrift für Gynäkologie, Ausgabe 1/2014, Rosenfluh Publikationen
22. Bianchi D.W., Parker R.L., Wentworth J., et al. DNA Sequencing versus Standard Prenatal Aneuploidy Screening. N Engl J Med 2014; 370:799-808. February 27, 2014.

## **7. Verdankungen**

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die in meine Doktorarbeit involviert waren, speziell Herrn Dr. Roland Spiegel und Herrn Dr. Josef Achermann für die Planung und Unterstützung. Ausserdem möchte ich ein Dankeschön an Herrn Dr. Franco Bottini, der mich vor allem im ersten Teil der Arbeit unterstützt hat, ausrichten.

## **8. Curriculum Vitae**

Laura Emilia Maria Eggenschwiler von Matzendorf (SO)

27.04.1984	Geboren in Bern
1991 – 1997	Primarschule Rüschlikon, Zürich
1997 – 2000	Sekundarschule Rüschlikon, Zürich
2000 – 2004	Wirtschaftsgymnasium Kantonsschule Enge, Zürich
2004 – 2011	Studium der Humanmedizin, Universität Zürich
2011	Eidgenössisches Examen Humanmedizin, Universität Zürich
01/2012 – 12/2012	Assistenzärztin für Chirurgie, Zollikerberg Spital, Zürich
02/2013 – 02/2014	Assistenzärztin für Ophthalmologie, Universitätsspital Basel
05/2014 – 10/2014	Assistenzärztin für Innere Medizin, Stadtspital Waid, Zürich
ab 11/2014	Assistenzärztin für Ophthalmologie, Universitätsspital Basel